

DOCKET NO.: 264913US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Hiroyuki TSUBOI et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09900

INTERNATIONAL FILING DATE: August 4, 2003

FOR: NEW PROCESS

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-231182	08 August 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/09900. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2005

01/522622
PCT/JP03/09900

04.08.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 19 SEP 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 8月 8日

出願番号
Application Number: 特願2002-231182
[ST. 10/C]: [JP 2002-231182]

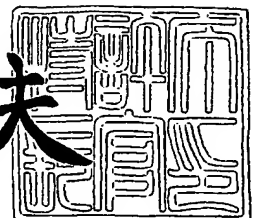
出願人
Applicant(s): 藤沢薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3072304

【書類名】 特許願

【整理番号】 FP05208-00

【提出日】 平成14年 8月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C229/34

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内

 【氏名】 坪井 弘行

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内

 【氏名】 大東 篤

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市中央区道修町 3 丁目 4 番 7 号 藤沢薬品工業株式会社内

 【氏名】 下条 芳敬

【特許出願人】

 【識別番号】 000005245

 【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100109542

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 田伏 英治

 【電話番号】 06-6390-1228

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 016621

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

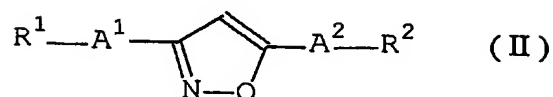
【包括委任状番号】 9906242

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
 【発明の名称】 新規製造法
 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I I) :

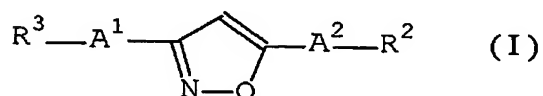
【化 1】



「式中、 R^1 は保護されたカルボキシ基、
 R^2 は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、
 A^1 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、および、
 A^2 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、
 をそれぞれ意味する。」

で示される化合物 (I I) を水酸化カリウム水溶液で加水分解して、
 一般式 (I) :

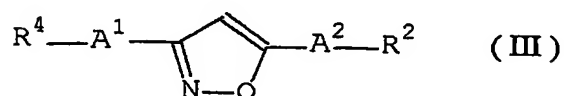
【化 2】



「式中、 R^2 、 A^1 および A^2 は、それぞれ前と同じ意味、および
 R^3 はカルボキシ基のカリウム塩
 を意味する。」

で示される化合物 (I) を得て、さらに、この化合物 (I) を塩酸と反応させて、
 一般式 (I I I) :

【化 3】



「式中、 R^2 、 A^1 および A^2 は、それぞれ前と同じ意味、および

R⁴ はカルボキシ基
を意味する。」

で示される化合物 (I I I) を得ることを特徴とする化合物 (I I I) の製造法
。

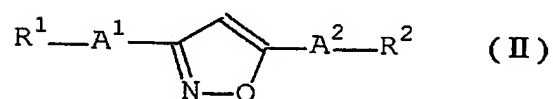
【請求項 2】 R² が低級アルコキシ基、
A¹ が芳香環二価基あるいは複素環二価基、および
A² が芳香環二価基あるいは複素環二価基
である請求項 1 の製造法。

【請求項 3】 A¹ が芳香環二価基、および
A² が芳香環二価基
である請求項 2 の製造法。

【請求項 4】 A¹ がフェニレン、および
A² がフェニレン
である請求項 3 の製造法。

【請求項 5】 一般式 (I I)

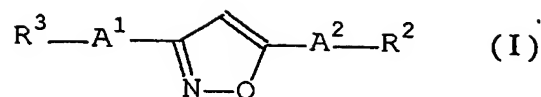
【化 4】



「式中、R¹ は保護されたカルボキシ基、
R² は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、
A¹ は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ (低級) アルカン
二価基、および、
A² は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ (低級) アルカン
二価基、
をそれぞれ意味する。」

で示される化合物 (I I) を水酸化カリウム水溶液で加水分解して、
一般式 (I) :

【化5】



「式中、 R^2 、 A^1 および A^2 は、それぞれ前と同じ意味、および R^3 はカルボキシ基のカリウム塩を意味する。」

で示される化合物 (I) を得ることを特徴とする化合物 (I) の製造法。

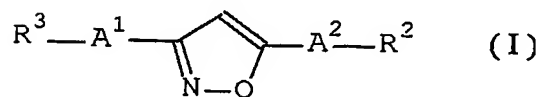
【請求項6】 R^2 が低級アルコキシ基、
 A^1 が芳香環二価基あるいは複素環二価基、および
 A^2 が芳香環二価基あるいは複素環二価基
 である請求項5の製造法。

【請求項7】 A^1 が芳香環二価基、および
 A^2 が芳香環二価基
 である請求項6の製造法。

【請求項8】 A^1 がフェニレン、および
 A^2 がフェニレン
 である請求項7の製造法。

【請求項9】 一般式 (I) :

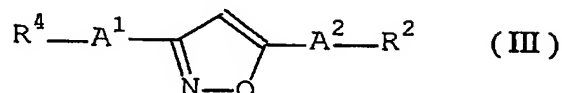
【化6】



「式中、 R^2 は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、
 R^3 はカルボキシ基のカリウム塩、
 A^1 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ (低級) アルカン二価基、および、
 A^2 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ (低級) アルカン二価基、
 をそれぞれ意味する。」

で示される化合物 (I) を塩酸と反応させて、
一般式 (III) :

【化 7】



「式中、 R^2 、 A^1 および A^2 は、それぞれ前と同じ意味、および R^4 はカルボキシ基を意味する。」

で示される化合物 (III) を得ることを特徴とする化合物 (III) の製造法。

【請求項 10】 R^2 が低級アルコキシ基、
 A^1 が芳香環二価基あるいは複素環二価基、および
 A^2 が芳香環二価基あるいは複素環二価基
である請求項 9 の製造法。

【請求項 11】 A^1 が芳香環二価基、および
 A^2 が芳香環二価基
である請求項 10 の製造法。

【請求項 12】 A^1 がフェニレン、および
 A^2 がフェニレン
である請求項 11 の製造法。

【請求項 13】 クレーム 1 の製造法で調製され、5-(4-ペンチルオキシフェニル)-3-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]フェニル]イソキサゾールを実質的に含有しない4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]安息香酸。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は優れた抗真菌剤の製造にあたっての原料として有用な化合物の製造法に関するものであり、医薬品産業の分野で有用である。

【0002】

【従来技術】

国際特許出願公開 WO96/11210号公報には、リポペプチド抗真菌剤の原料である4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸を得る方法(調製例31)が記載されている。

【0003】**【発明が解決しようとする課題】**

上記国際特許出願に記載の方法は、調製例31にあるように、原料である4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸メチルエステルを水酸化ナトリウム水溶液で加水分解して、4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸を得ているが、原料である4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸メチルエステルを製造する初期工程(調製例46)において、副生成物である5-(4-ペンチルオキシフェニル)-3-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]フェニル]イソキサゾールが生成し、4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸と、この副生成物との分離が難しいため、特に高純度を必要とする医薬品の原料の製造法としては好ましいものではなかった。

【0004】

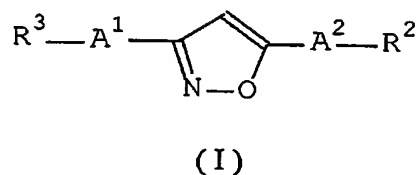
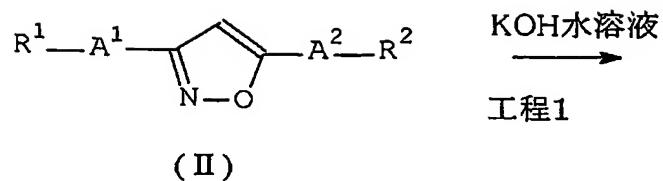
そこで、本発明者らは、鋭意研究した結果、上記、加水分解の工程で、副生成物である5-(4-ペンチルオキシフェニル)-3-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]フェニル]イソキサゾールを分離できる製造法を見出し、上記従来の加水分解の製造法の課題を解決した。

【0005】**【課題を解決するための手段】**

本発明の製造法は以下の反応式で示すことができる。

【0006】

【化8】



【0007】

「式中、 R^1 は保護されたカルボキシ基、

R^2 は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、

R^3 はカルボキシ基のカリウム塩、

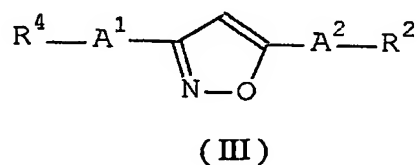
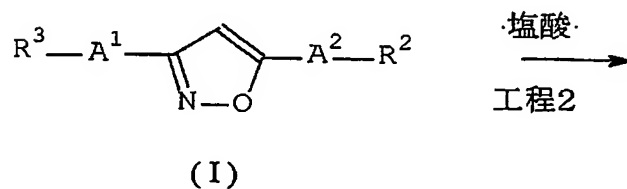
A^1 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、および、

A^2 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、

をそれぞれ意味する。」

【0008】

【化9】



【0009】

「式中、 R^2 は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、 R^3 はカルボキシ基のカリウム塩、 R^4 はカルボキシ基、

A^1 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、および、

A^2 は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、
をそれぞれ意味する。」

この製造法において、原料化合物（II）から化合物（I）を経ることによって、副生成物を分離することがこの製造法の特徴であり、この化合物（I）は新規である。

【0010】

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

【0011】

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子数1個ないし6個を意味するものとする。

【0012】

「高級」とは、特に指示がなければ、炭素原子数7個ないし20個を意味するものとする。

【0013】

好適な「（低級）アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられ、より好ましいものは、 $(C_3 \sim C_6)$ アルコキシであり、もっとも好ましいものはペンチルオキシである。

【0014】

好適な「高級アルコキシ基」としては、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、5

ージメチルオクチルオキシ、3, 7-ジメチルオクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テラデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状のものが挙げられる。

【0015】

好適な「芳香環二価基」としては、低級アルキルを有していてもよいベンゼン（例えばベンゼン、トルエン、メシチレン等）、ナフタレン、アントラセン等から導かれる二価基が挙げられ、より好ましいものはフェニレンである。

【0016】

好適な「複素環二価基」としては、1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばピロリン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアゾール（例えば4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-1, 2, 3-トリアゾール、2H-1, 2, 3-トリアゾール等）、テトラゾール（例えば1H-テトラゾール、2H-テトラゾール等）等；

1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばピロリジン、ピペリジン、ピペラジン等；

1～4個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、例えばインドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾイミダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、イソキノリン、インダゾール、キノキサリン、ジヒドロキノキサリン、ベンゾトリアゾール等；

1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばオキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール（例えば1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール等）等；

1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばモルホリン、シドノン等；

1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、

たとえばベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール等；

1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばチアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール（例えば1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール等）、ジヒドロチアジアゾール等；

1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばチアゾリジン等；

1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばチオフエン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロジチオフエン等；

1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基、例えばベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール等；

1個の酸素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばフラン等；

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5または6員）複素単環基、例えばジヒドロオキサチオフエン等；

1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環基、例えばベンゾチオフエン、ベンゾジチオフエン等；

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和縮合複素環基、例えばベンゾオキサチオフエン等；等から導かれる二価基が挙げられる。

【0017】

好適な「シクロ（低級）アルカン二価基」としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等から導かれる二価基が挙げられる。

【0018】

好適な「保護されたカルボキシ」は、エステル化されたカルボキシ基などの慣用のものであってよく、該エステル化されたカルボキシ基におけるエステル部分の具体例としては、低級アルキルエステル〔例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチル

エステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等]；適当な置換基を有する低級アルキルエステル、例えば低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル [例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、1-アセトキシエチルエステル、1-プロピオニルオキシエチルエステル、ピバロイルオキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル等]、低級アルカンスルホニル低級アルキルエステル [例えば2-メシルエチルエステル等] またはモノ（またはジまたはトリ）ハロ低級アルキルエステル [例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル等]；

高級アルキルエステル [例えばヘプチルエステル、オクチルエステル、3, 5-ジメチルオクチルエステル、3, 7-ジメチルオクチルエステル、ノニルエステル、デシルエステル、ウンデシルエステル、ドデシルエステル、トリデシルエステル、テトラデシルエステル、ペンタデシルエステル、ヘキサデシルエステル、ヘプタデシルエステル、オクタデシルエステル、ノナデシルエステル、アダマンチルエステル等]；

低級アルケニルエステル [例えばC₂ ~ C₆ アルケニルエステル (例えばビニルエステル、アリールエステル等)]；

低級アルキニルエステル [例えばC₂ ~ C₆ アルキニルエステル (例えばエチニルエステル、プロピニルエステル等)]；

【0019】

1個以上の適当な置換基を有していてもよいアル低級アルキルエステル [例えば1~4個の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキル、フェニルまたはハロ低級アルキルを有していてもよいフェニル低級アルキルエステル (例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ペンズヒドリルエステル、ビス (メトキシフェニル) メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチ

ルベンジルエステル、4-トリフルオロメチルベンジルエステル等) ;

1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールエステル [例えば1~4個の低級アルキルまたはハロゲンを有していてもよいアリールエステル (例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、4-第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等)] ;

低級アルキルを有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキルエステル (例えばシクロペンチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロヘプチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、1-メチルシクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチルエステル、1- (または2-) [シクロペンチルオキシカルボニルオキシ] エチルエステル、1- (または2-) [シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ] エチルエステル、1- (または2-) [シクロヘプチルオキシカルボニルオキシ] エチルエステル等) 等] ;

(5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) 低級アルキルエステル [例えば (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルエステル、1- (または2-) (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) エチルエステル、1- (または2-) (5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) エチルエステル、1- (または2-) (5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) エチルエステル等] 等のものが挙げられ、

【0020】

これらのうちでも好ましいものは、低級アルキルエステル、低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル、1個以上の適当な置換基を有していてもよいアル低級アルキルエステル、低級アルキルを有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキルエステル、高級アルキルエステルおよび (5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) 低級アルキルエステ

ルであり、より好ましいものは、低級アルキルエステルであり、最も好ましいものはメチルエステルである。

【0021】

本発明の好ましい実施態様は出発化合物 (I I) として、 R^1 が低級アルコキシカルボニル、 R^2 が低級アルコキシ、 A^1 が芳香環二価基および A^2 が芳香環二価基であり、最も好ましいものは、 R^1 がメトキシカルボニル、 R^2 がペンチルオキシ、 A^1 がフェニレンおよび A^2 がフェニレンである化合物を用いる場合の製造法である。

【0022】

以下、本発明の製造法を詳細に説明する。

工程 1: 化合物 (I) は、化合物 (I I) を水酸化カリウム水溶液で加水分解することによって製造することができる。

【0023】

この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば水、アルコール (例えばメタノール、エタノール、プロパノール等)、ベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化エチレン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル等またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。

【0024】

反応温度は特に限定されないが、通常は室温あるいは加温または加熱下で反応が行われ、好ましい温度は 20 ~ 80℃、さらに好ましい温度は 50 ~ 60℃である。

【0025】

工程 2: 化合物 (I I I) は、化合物 (I) を塩酸と反応させることによって製造することができる。

【0026】

この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、例えば水、アルコール (例えばメタノール、エタノール、プロパノール等)、ベンゼン、N, N-ジメチ

ルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、二塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、酢酸エチル、ジエチルエーテル等またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。

【0027】

反応温度は特に限定されないが、通常は室温あるいは加温または加熱下で反応が行われ、好ましい温度は20～60℃、さらに好ましい温度は25～55℃である。

【0028】

本発明の製造法に従って得られた化合物(I)および(III)は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿等の慣用の方法で分離し、精製することができる。

【0029】

本発明の製造法に従って得られた化合物(I)および(III)は、不斉炭素原子および二重結合に基づく光学異性体および幾何異性体等の立体異性体が1個または、それ以上存在することがあるが、これらの異性体およびそれらの混合物の製造法もまたこの発明の範囲に含まれる。

【0030】

【発明の効果】

公知の製造法(国際特許出願WO96/11210号公報)では、副生成物である5-(4-ペンチルオキシフェニル)-3-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]フェニル]イソキサゾールと4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル)イソキサゾール-3-イル]安息香酸の分離は難しかったが、本発明の製造法に従って製造すると、副生成物と化合物(I)との溶媒に対する溶解度の違いから、副生成物と化合物(I)の分離が可能となり、純度の高い化合物(III)が高収率で得られ、特に高純度を必要とする医薬品の工業的製造法として有用である。

【0031】

【実施例】

以下実施例により、本発明を具体的に説明する。

実施例 1

4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸メチルエステル (16.4 kg)、テトラヒドロフラン (164 L)、メタノール (25 L)、19 % 水酸化カリウム水溶液 (25 L) を1500Lのグラスライニング製反応釜に入れて50~60℃に加温し、2時間攪拌した。この反応混合物にテトラヒドロフラン (328 L) を30分~1時間かけて加えた後、35~40℃に冷却し、さらに1時間攪拌した。生成物を遠心分離器で分離した後、テトラヒドロフラン (164 L) で洗い、粗4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸カリウムを得た。(ウェット状態のまま、次の工程に使用した。)

実施例 2

実施例 1 で得たウェット状態の粗4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸カリウムとテトラヒドロフラン (328 L) を1500Lのグラスライニング製反応釜に入れて50~60℃に加温し、20~30分攪拌した。この反応混合物を35~40℃に冷却し、さらに1時間攪拌した。生成物を遠心分離器で分離した後、テトラヒドロフラン (164 L) で洗い、精4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸カリウムを得た。

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.91 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.3-1.5 (4H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 4.05 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=8.3Hz), 7.84 (2H, d, J=8.7Hz), 7.92 (2H, d, J=8.3 Hz)

実施例 3

実施例 2 で得た精4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸カリウム、テトラヒドロフラン (131 L)、水 (131 L) を1000Lのグラスライニング製反応釜に入れて45~55℃に加温し、この反応物に1N塩酸 (82 L) を20分以上かけて加えた。さらに、同温度にて、水 (607 L) を30分以上かけて加えた。この反応混合物を25~35℃に冷却し、6N塩酸でpHを3以下に調整した。生成物を遠心分離器で分離した後、水 (164 L) とアセトン (82 L)

で洗い、真空乾燥機にて乾燥して、精4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸 (14.7 kg) を得た。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 0.91 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.3-1.5 (4H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz)

【0032】

精4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]安息香酸に対する副生成物 5-(4-ペンチルオキシフェニル)-3-[4-[5-(4-ペンチルオキシフェニル) イソキサゾール-3-イル]フェニル]イソキサゾールが含まれる割合は、HPLCによって測定した結果、従来の製造法では0.80%であったのに対し、本願製造法では0.05%未満となり、大幅に軽減された。

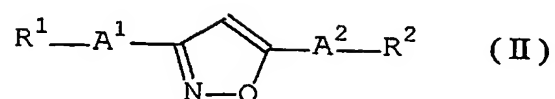
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高純度を必要とする医薬原料化合物を得る。

【解決手段】 一般式 (I I) :

【化 1】



「式中、R¹ は保護されたカルボキシ基、

R² は低級アルコキシ基、あるいは高級アルコキシ基、

A¹ は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、および、

A² は芳香環二価基、複素環二価基、あるいはシクロ（低級）アルカン二価基、

をそれぞれ意味する。」

で示される化合物を、水酸化カリウム水溶液で加水分解後、塩酸で処理することによる医薬原料化合物の製造法。

【選択図】 なし

特願 2002-231182

出願人履歴情報

識別番号

[000005245]

1. 変更年月日

1990年 8月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名

藤沢薬品工業株式会社